

# 滋肾宁心膏治疗心肾不交型围绝经期失眠的疗效观察<sup>△</sup>

罗玉梅<sup>1\*</sup>, 万鹏<sup>2#</sup> (1. 广州中医药大学附属重庆北碚中医院肺病科, 重庆 400700; 2. 广州中医药大学附属重庆北碚中医院中医科, 重庆 400700)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)07-0858-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.07.022

**摘要** 目的:探讨滋肾宁心膏治疗心肾不交型围绝经期失眠的疗效与安全性。方法:采用随机数字表法,将符合纳入条件的2020—2021年该院治疗的80例心肾不交型围绝经期失眠患者等分为对照组、研究组。研究组患者服用滋肾宁心膏,对照组患者服用坤泰胶囊,两组患者均连续用药15 d。对比两组患者治疗前后的中医证候积分、匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评分以及临床疗效。结果:研究期间,对照组、研究组各脱落4、3例患者;最后完成研究者共73例,包括对照组36例、研究组37例。经过15 d的治疗,对照组、研究组患者的总有效率分别为61.1%(22/36)、89.2%(33/37),研究组高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,两组患者的中医证候积分、PSQI评分均低于治疗前;且研究组患者的PSQI评分 $[(5.11 \pm 2.50)$ 分]低于对照组 $[(8.75 \pm 3.34)$ 分],中医证候积分 $[(11.05 \pm 8.19)$ 分]低于对照组 $[(16.61 \pm 7.44)$ 分],上述差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗前后,两组患者安全性指标(如肝肾功能等)未见区别,无不良事件发生。结论:滋肾宁心膏治疗心肾不交型围绝经期失眠患者疗效显著,可改善其中医证候,且无不良反应。

**关键词** 失眠;心肾不交型;滋肾宁心膏;围绝经期

## Efficacy of Zishen Ningxin Ointment in the Treatment of Perimenopausal Insomnia of Heart-Kidney Disharmony Type<sup>△</sup>

LUO Yumei<sup>1</sup>, WAN Peng<sup>2</sup> (1. Dept. of Pulmonary Disease, Chongqing Beibei Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to the Guangzhou University of Chinese Medicine, Chongqing 400700, China; 2. Dept. of Traditional Chinese Medicine, Chongqing Beibei Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to the Guangzhou University of Chinese Medicine, Chongqing 400700, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To probe into the efficacy and safety of Zishen Ningxin ointment in the treatment of perimenopausal insomnia of heart-kidney disharmony type. **METHODS:** Totally 80 patients with perimenopausal insomnia of heart-kidney disharmony type admitted into the hospital from 2020 to 2021 were extracted to be divided into the control group and the study group via the random number table. The study group was given Zishen Ningxin ointment, while the control group received Kuntai capsules, both groups were treated for 15 d. Traditional Chinese medicine syndrome score, Pittsburgh sleep quality index (PSQI) score before and after treatment and clinical efficacy of two groups were compared. **RESULTS:** During the study period, 4 and 3 patients were lost in the control group and the study group respectively. A total of 73 patients, including 36 in the control group and 37 in the study group, finally completed the study. After treatment of 15 d, the total effective rates of the control group and study group were respectively 61.1% (22/36) and 89.2% (33/37), the study group was higher than the control group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). After treatment, the traditional Chinese medicine syndrome score and PSQI score of two groups were lower than those before treatment; and the PSQI score of the study group  $[(5.11 \pm 2.50)$  scores] was lower than that of the control group  $[(8.75 \pm 3.34)$  scores], the traditional Chinese medicine syndrome score of the study group  $[(11.05 \pm 8.19)$  scores] was lower than that of the control group  $[(16.61 \pm 7.44)$  scores], and the above differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Before and after treatment, there was no difference in safety indexes (such as liver and kidney function) and no adverse drug reactions occurred between two groups.

<sup>△</sup> 基金项目:重庆市北碚区基础研究与前沿探索项目(No. 2020-19)

\* 硕士研究生。研究方向:中医内科学。E-mail:971779123@qq.com

# 通信作者:中西医结合主任医师,硕士生导师。研究方向:中医内科学。E-mail:1523215480@qq.com

**CONCLUSIONS:** The efficacy of Zishen Ningxin ointment in the treatment of perimenopausal insomnia of heart-kidney disharmony type is significant, without adverse drug reactions.

**KEYWORDS** Insomnia; Heart-kidney disharmony type; Zishen Ningxin ointment; Perimenopausal period

围绝经期综合征指女性在绝经前或者绝经后因为雌孕激素变化而发生的各种心理和生理上的表现,主要有焦虑、潮热、疲倦、盗汗、烦躁和睡眠质量较差等。调查结果显示,当前每年全世界进入围绝经期的女性约有 150 万人,围绝经期综合征的发病率越来越高<sup>[1]</sup>。在围绝经期的诸多合并症状中,发生最为广泛的是精神神经系统症状,发生率达 75%,该类症状中发生率最高的则是失眠,失眠的发生率约为 68%,为绝经前的 1.3~1.6 倍<sup>[2-3]</sup>。围绝经期失眠指围绝经期女性在一段时间内睡眠质或量无法获得满足,主要临床症状为多梦、中途易醒、入睡困难、醒后无法入睡,甚则彻夜不寐等。

围绝经期失眠在中医学中可以纳入“不寐”和“郁证”的范畴。针对该病症的治疗,中医主张辨证论治,疗效理想,不良反应少,且不易复发。我院万鹏主任医师总结前人经验,并结合自身多年临床工作观察,发现心肾不交证型在围绝经期失眠中占较大比例。本研究主要针对心肾不交证型,以滋阴补肾、舒肝宁心为法,在六味地黄丸、逍遥散等方的基础上,加用安神宁心之品制成膏方,即滋肾宁心膏,治疗围绝经期失眠患者,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

选取 2020—2021 年于我院内科门诊明确诊断为心肾不交型围绝经期失眠的患者 80 例。西医诊断标准:参照《CCMD-3 中国精神障碍分类与诊断标准(第三版)》<sup>[4]</sup>中关于非器质性失眠的诊断要点及《中华妇产科学》<sup>[5]</sup>中相关内容制定。中医诊断标准:参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[6]</sup>中诊断为心肾不交型失眠(不寐)的条件。纳入标准:与西医诊断条件相吻合;符合中医心肾不交证型;女性患者,年龄为 40~55 岁;签署《知情同意书》。排除标准:患乳腺或卵巢肿瘤,对两侧卵巢行切除处理者;原因未明的阴道不规则流血者;近 30 d 内曾行性激素类药物干预,或参与他项临床研究;过敏体质者;伴糖尿病者;存在血液系统、心脑血管等重度原发性病变,精神认知与机能异常者;未于《知情同意书》上签字者。采用随机数字表法,将患者分为研究组、对照组。研究组 40 例患者,年龄为 42~53 岁,平均(45.32±3.27)岁;病程为 1 个月至 5 年。对照组 40 例患者,年龄为 40~54 岁,平均(46.65±4.18)岁;病程为 1 个月至 5 年。两组患者的一般资料具有可比性。

### 1.2 方法

对照组患者所用药物为坤泰胶囊(规格:每粒装 0.5 g),1 次 2 g,口服,1 日 3 次。研究组患者使用滋肾宁心膏治疗,组方:熟地黄 200 g,山药 200 g,山茱萸 150 g,茯苓 200 g,泽泻 150 g,炙甘草 60 g,生姜 60 g,薄荷 60 g,当归 100 g,柴胡 120 g,白芍 300 g,白术 150 g,酸枣仁 300 g,牡丹皮 100 g,炒栀

子 100 g,菟丝子 300 g,龙骨 300 g,牡蛎 300 g,补骨脂 200 g,冰糖 300 g;由康美药业定制成膏方,1 次 20 g,口服,1 日 2 次。用药观察时间为 15 d,服药期间,两组患者均不予以其他中药制剂。

### 1.3 观察指标

(1)睡眠质量:评价工具为匹兹堡睡眠质量指数(PSQI),主要包括睡眠障碍严重程度、使用催眠药物的情况、入睡所需时间和日间功能障碍的程度等 7 个维度,基于症状严重状况,划分为无、轻度、中度和重度 4 级,对应的评分依次为 0、1、2 和 3 分;合计 0~21 分,分数越高,表明睡眠质量越不佳<sup>[7]</sup>。(2)中医证候积分:参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[6]</sup>中“更年期综合征”中医证候积分标准,包括疲乏多梦、失眠健忘、多汗潮热、五心烦热、耳鸣烦躁、心悸头晕和腰膝酸软等证候,根据无、轻、中和重的顺序,相应分值为 0、2、4 和 6 分;合计 42 分,评分越高,表示患者情况越不佳。(3)临床疗效。(4)不良反应。

### 1.4 疗效评定标准

参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[6]</sup>中“失眠”的临床效果标准,评定临床疗效:临床痊愈,经过干预,睡眠时间彻底恢复,或晚间睡眠时间>6 h,达深睡眠,醒后见良好精神;显效,经过干预,睡眠质量得到显著优化,睡眠时间增幅>3 h,睡眠深度明显改善,但睡眠总时间<6 h;有效,经过干预,症状好转,但睡眠时间增幅≤3 h;无效:经过干预,睡眠没有大幅改善,甚至加重。总有效率=(临床痊愈病例数+显效病例数+有效病例数)/总病例数×100%。

### 1.5 统计学方法

本研究数据的分析借助 SPSS 26.0 统计软件完成。计量资料采用  $\bar{x}±s$  表示,治疗前后用配对 *t* 检验,组间比较采用独立样本 *t* 检验。两样本率的比较采用  $\chi^2$  检验。非正态分布数值与评分数值采取秩和检验。*P*<0.05 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组研究对象的脱落情况及基础信息

研究过程中,研究组和对照组分别脱落 2 例和 3 例,最终完成研究的患者共 75 例。其中,研究组患者 38 例,年龄为 42~53 岁,平均(46.57±3.28)岁;病程为 1.5 个月至 5 年。对照组患者 37 例,年龄为 40~53 岁,平均(45.82±3.57);病程为 2 个月至 4.5 年。两组患者的病程、年龄等基线数值比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05),具有可比性。

### 2.2 两组患者治疗前后 PSQI 评分比较

治疗前,两组患者 PSQI 评分的差异无统计学意义(*P*>0.05)。治疗后,两组患者的 PSQI 评分均较治疗前降低;且与对照组相比,研究组患者 PSQI 评分的降低幅度更明显,差异

均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表1。

表1 两组患者治疗前后PSQI评分比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

Tab 1 Comparison of PSQI score between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ , scores)

组别	PSQI评分			
	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
研究组( <i>n</i> =37)	12.30±2.50	5.11±2.50	20.31	<0.001
对照组( <i>n</i> =36)	13.15±2.73	8.75±3.34	11.01	<0.001
<i>t</i>	-1.45	-5.28		
<i>P</i>	0.151	<0.001		

### 2.3 两组患者治疗前后中医证候积分比较

治疗前,两组患者中医证候积分的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患者的中医证候积分均较治疗前降低;且与对照组相比,研究组患者的中医证候积分明显更低,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表2。

表2 两组患者治疗前后中医证候积分比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

Tab 2 Comparison of traditional Chinese medicine syndrome score between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ , scores)

组别	中医证候积分			
	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
研究组( <i>n</i> =37)	27.24±6.99	11.05±8.19	14.04	<0.001
对照组( <i>n</i> =36)	28.06±6.22	16.61±7.44	10.75	<0.001
<i>t</i>	-0.52	-3.03		
<i>P</i>	0.602	0.003		

### 2.4 两组患者临床疗效比较

研究组、对照组患者的总有效率分别为89.2%、61.1%,研究组高于对照组,组间差异有统计学意义( $\chi^2 = 14.325, P = 0.003$ ),见表3。

表3 两组患者临床疗效比较

Tab 3 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效
研究组( <i>n</i> =37)	4 (10.8)	16 (43.2)	13 (35.1)	4 (10.8)	33 (89.2)
对照组( <i>n</i> =36)	1 (2.8)	5 (13.9)	16 (44.4)	14 (38.9)	22 (61.1)

### 2.5 安全性比较

治疗前后,组织两组患者开展血常规、肝肾功能等安全性指标检查,结果均基本正常,治疗过程中无不良事件发生。

## 3 讨论

围绝经期失眠的发病机制尚不十分明确,西医认为主要的影响因素为雌激素水平降低,中枢神经的睡眠调节能力出现弱化。处于围绝经期的女性,机体中的雌激素分泌量逐渐降低,使得血管内皮功能受损,导致血管舒张、收缩机能失调,由此发生自主神经功能失调,出现睡眠差的情况<sup>[8]</sup>。西医主要的治疗方法包括雌激素替代疗法、镇静催眠药疗法等<sup>[9]</sup>。虽然可获得较好的短期疗效,但是存在较多不良反应,长期应用常会导致药物依赖,停药后常会发生反复性、成瘾性等潜在风险。

中医认为,围绝经期失眠的病机复杂多样。著名妇科专家肖承棕教授认为,本病病机为肝肾亏虚,心肾不交<sup>[10]</sup>。围绝

经期女性正值“七七之年”,天癸渐竭,肾中精气由充盛逐渐衰竭,阴阳平衡遭到破坏,气血循环被打乱,脏腑功能受到影响,心无所养,神无所安,水火失济,发为本病,故本病责之于肾虚,关键在于心肾不交<sup>[11]</sup>。徐文华等<sup>[12]</sup>认为,失眠的病机通常与肝关系较密切,肝不疏泄,郁而化火;或肝血缺乏,血不得以滋养心神,由此发病。肝主疏泄,与心、肾之间主要是水生木、木生火的关系,肾阴亏虚,肝血不得滋养,肝郁气滞,郁而化火,肝火上扰于心,则心烦不寐或少寐多梦<sup>[13]</sup>。

滋肾宁心膏是由名方六味地黄丸、逍遥散加减化裁而来,其中六味地黄丸滋补肾阴,顾其根本<sup>[14]</sup>;逍遥散能疏肝解郁。滋肾宁心膏最终的治疗目的为滋肾宁心,为何没选用直接交通心肾的交泰丸,原因在于交泰丸方中的黄连虽能直接降心火,但其味苦,恐影响膏方口感,且逍遥散中的栀子也可入心经泻心火。依据五行所对应的关系,肝和心分别对应木和火,肾属水,肝肾相互滋生,肾水可以滋养肝木,肝的功能正常发挥得以藏血就可上济于心,使心得所养,神有所安。滋肾宁心膏方中熟地可以有效地使肾精增多,使其上行对心阴进行滋润,心肾相交<sup>[15]</sup>;药理学研究发现,熟地黄主要的功效为提高免疫功能、升高白细胞,并且具有延缓衰老的作用,还能够使患者体内的性激素水平得到提升<sup>[16]</sup>。牡蛎、龙骨为一药对,功效为镇惊安神;现代药理学研究发现,龙骨的作用为催眠、镇静和抗惊厥等。综上所述,全方配伍,达到滋肾养阴、平肝宁心安神的功效。本研究结果显示,经过15d的治疗,研究组患者的总有效率高于对照组,PSQI评分、中医证候积分低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗过程中,两组患者的血常规、肝肾功能等基本正常,无不良事件发生。表明滋肾宁心膏治疗心肾不交型围绝经期失眠患者疗效显著,可改善其中医证候,且无不良反应。

总之,作为一种临床较为多见的病症,围绝经期失眠的病因及机制还没有统一的认识。中医膏方治疗本病可明显改善患者的临床症状,疗效良好。由于本研究纳入样本量过小,疗程较短,未能观察远期疗效,结果尚存在一定偏倚,有待进一步探讨。

## 参考文献

- [1] 侯敏,唐茂芹.围绝经期女性生活质量及相关因素研究[J].中国临床心理学杂志,2010,18(3):379-381.
- [2] 李好,李芳,郝友瑛.女性围绝经期综合征影响因素的调查研究[J].中国妇幼保健,2015,30(7):1096-1098
- [3] XU M, BÉLANGER L, IVERS H, et al. Comparison of subjective and objective sleep quality in menopausal and non-menopausal women with insomnia[J]. Sleep Med, 2011, 12(1): 65-69.
- [4] 中华医学会精神科分会. CCMD-3 中国精神障碍分类与诊断标准(第三版)[S]. 济南:山东科学技术出版社, 2001: 65.
- [5] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2004: 2530-2537.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002: 243.

[7] 徐子鉴,王惠茹,许良.柴胡加龙骨牡蛎汤在失眠症中的应用[J].世界睡眠医学杂志,2019,6(11):1520-1523.

[8] FREEDMAN R R, ROEHRS T A. Sleep disturbance in menopause[J]. Menopause, 2007, 14(5): 826-829.

[9] 孙博伦,鲍金雷,熊桂华.围绝经期女性失眠的研究进展[J].长春中医药大学学报,2019,35(5):1010-1013.

[10] 廉伟,刘雁峰,江媚,等.肖承惊教授治疗更年期综合征经验撷萃[J].环球中医药,2013,6(1):20-21.

[11] 张晓莹.滋肾清心汤联合艾司唑仑治疗心悸不交型围绝经期失眠的临床研究[D].南京:南京中医药大学,2020.

[12] 徐文华,徐海鹏,吴婷,等.中医药辨证治疗失眠的临床疗效

[J].江苏医药,2021,47(3):256-259.

[13] 严晓丽,王翘楚.益肾平肝法治疗以失眠为主的更年期综合征42例疗效观察[J].四川中医,2008,26(2):74-75.

[14] 苏文理,张丽梅,纪家镛,等.六味地黄汤合交泰丸治疗心悸不交型失眠的临床研究[J].光明中医,2021,36(14):2345-2347.

[15] 颜晓睿,隋国媛,贾连群.六味地黄丸联合西药治疗高血压病效果的Meta分析[J].中华中医药学刊,2021,39(1):127-131.

[16] 李辉,马小娟,崔吉士.交通心肾法治疗女性更年期综合征78例临床观察[J].中国社区医师,2017,33(15):89-90.

(收稿日期:2021-12-30 修回日期:2022-03-28)

(上接第857页)

综上所述,丙戊酸钠联合拉莫三嗪治疗可有效改善癫痫患儿的认知功能、焦虑情绪和抑郁情绪,降低其炎症因子水平,改善神经功能缺损,提高生活质量,且未明显增加不良反应。

### 参考文献

[1] 沈鼎烈.临床癫痫学[M].上海:上海科学技术出版社,1994:145-153.

[2] 苗燕平,赵盛.卒中后癫痫的静息态脑功能磁共振成像研究[J].影像科学与光化学,2020,38(1):125-131.

[3] 吴秀.2191例癫痫患儿发作类型及儿童期常见癫痫综合征的症状学分析[D].济南:山东大学,2018.

[4] 黄建敏,陈海燕,黄清,等.SCN2A基因多态性与丙戊酸钠治疗壮族癫痫患者疗效的相关性[J].中国医院药学杂志,2020,40(17):1816-1820.

[5] SHI L H, ZHU M M, LI H L, et al. SCN1A and SCN2A polymorphisms are associated with response to valproic acid in Chinese epilepsy patients[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2019, 75(5): 655-663.

[6] SHORVON S D, PERUCCA E, FISH D R, 等.癫痫治疗学[M].肖波,刘献增,龙小艳,等译.北京:人民卫生出版社,2010:58-74.

[7] SHAHID A, WILKINSON K, MARCU S, et al. Mini-mental state examination (MMSE) [M]//SHAHID A, WILKINSON K, MARCU S, et al. STOP, THAT and One Hundred Other Sleep Scales. New York, NY: Springer New York, 2012: 223-224.

[8] 段泉泉,胜利.焦虑及抑郁自评量表的临床效度[J].中国心理卫生杂志,2012,26(9):676-679.

[9] ZUNG W W, RICHARDS C B, SHORT M J. Self-rating depression scale in an outpatient clinic. Further validation of the SDS[J]. Arch Gen Psychiatry, 1965, 13(6): 508-515.

[10] 陶子荣.我国脑卒中患者临床神经功能缺损评分标准信度、效度及敏感度的评价[J].第二军医大学学报,2009,30(3):283-285.

[11] WARE J E Jr, SHERBOURNE C D. The MOS 36-Item short-form

health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection [J]. Med Care, 1992, 30(6): 473-483.

[12] 陶伟,张卓.拉莫三嗪联合小剂量丙戊酸对癫痫患者血脂水平及认知功能的影响[J].神经损伤与功能重建,2017,12(2):151-153.

[13] 李彩东.癫痫发作后神经功能缺损导致瘫痪患者的临床特征分析[J].世界最新医学信息文摘,2015,15(47):98.

[14] 陈丹纯,陆杏妍.丙戊酸钠联合左乙拉西坦治疗脑卒中后癫痫的疗效及神经功能缺损评分观察[J].临床医药文献电子杂志,2020,7(18):151,155.

[15] 中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组.抗癫痫药物应用专家共识[J].中华神经科杂志,2011,44(1):56-65.

[16] 胡雪飞,张永军,魏丽红,等.丙戊酸钠联合拉莫三嗪治疗癫痫疗效及安全性的Meta分析[J].中国全科医学,2017,20(29):3643-3648.

[17] 王萍,任榕娜.抗癫痫药物的毒副作用[J].国际内科学杂志,2007,34(2):91-94.

[18] 班立丽,唐晓霞.丙戊酸钠血药浓度与抗癫痫疗效及不良反应关系研究[J].中国医院用药评价与分析,2013,13(12):1086-1089.

[19] 章晓富,陈瑛,高慧丽,等.拉莫三嗪添加-替换治疗丙戊酸治疗无效的癫痫患者的临床疗效观察[J].临床神经病学杂志,2014,27(1):50-52.

[20] 康慧聪,胡琦,刘晓艳,等.丙戊酸联合拉莫三嗪治疗各型癫痫的疗效及安全性研究[J].中华医学杂志,2012,92(17):1174-1178.

[21] 张华.拉莫三嗪联合丙戊酸钠治疗难治性癫痫部分性发作的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2016,32(12):1085-1087.

[22] 王静,马瑞莲,邓长林.小剂量丙戊酸联合拉莫三嗪治疗癫痫的疗效及安全性[J].中国老年学杂志,2016,36(10):2486-2488.

[23] 周瑾,孙玉华,韩毅.拉莫三嗪联合丙戊酸钠治疗脑卒中继发癫痫患者的疗效观察[J].中国实用神经疾病杂志,2017,20(1):12-15.

(收稿日期:2021-10-14 修回日期:2022-03-24)

感谢广大作者、读者对《中国医院用药评价与分析》杂志的支持!